

СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ КАПАХА

Иззатуллаев Сарвар Абдуманнонович

СамМУ Фармация факультет ассисент

Эшмаматова Захро Гайратовна

СамМУ факультет Фармация студентка 3-курс

Эшкобилова Мавжуда Эргашбоевна

СамМУ факультет Фармация доцент

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10714471>

Аннотация: Объектами данного исследования являются гидразиды фосфорилированных муравьиных кислот и их прекурсоры.

Разработан новый метод получения эфиров фосфорилированных муравьиных кислот – прекурсоров новых аналогов Капаха введением в двухкомпонентную систему «хлорид Р(III) + апротонный дехлороалкоксилирующий агент» третьего реагента электрофильного характера – алкилхлормуравьиного эфира;

Осуществлен синтез нового аналога «Капах» – гидразида фосфорилированной муравьиной кислоты;

Ключевые слова: фосфорилированных, муравьиных кислот, эфир, нейротропной, бактерицидной активностью, аммиака, сложные эфиры.

SYNTHESIS OF NEW ANALOGUES OF KAPACHA

Abstract: The objects of this study are hydrazides of phosphorylated formic acids and their precursors.

A new method has been developed for the preparation of esters of phosphorylated formic acids - precursors of new Capach analogs by introducing into the two-component system "P(III) chloride + aprotic dechloroalkoxylating agent" a third electrophilic reagent - an alkyl chloroformic ether;

The synthesis of a new analogue of "Kapach" - phosphorylated formic acid hydrazide - has been carried out;

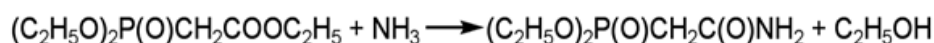
Keywords: phosphorylated, formic acids, ester, neurotropic, bactericidal activity, ammonia, esters.

ЦЕЛЬЮ ДАННОЙ РАБОТЫ

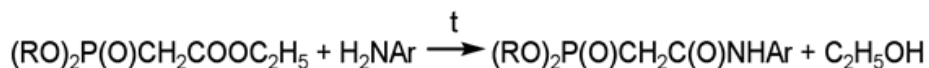
Является синтез и разработка методов получения гидразидов фосфорилированных муравьиных кислот, обладающих потенциальной психотропной и биологической активностью.

В данном разделе рассматриваются методы синтеза амидов, гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот и некоторые их свойства.

Амиды фосфонкарбоновых кислот впервые были синтезированы П. Ниленом [1, 12] длительным воздействием спиртовым раствором аммиака на сложные эфиры фосфорилированных карбоновых кислот.



Г.Х. Камай и Е.И. Шугурова [13,14] получили незамещенные, замещенные амиды фосфонкарбоновых кислот с различными алкоксильными группами у фосфора.

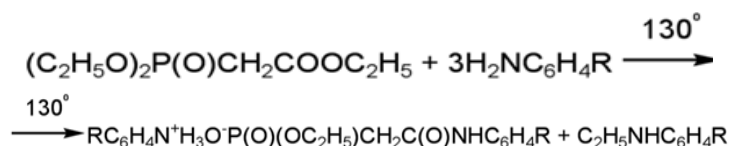


Т. Ретц с сотрудниками [15] проводили реакцию прямого амидирования эфиров фосфонмуравьиных кислот действием аммиака и некоторых алифатических и циклических аминов. Наилучшим условием проведения данной реакции является выдерживание смеси сложного эфира и амина при температуре 40-50°C. Высокая температура и избыток амина снижают выход амидов соответствующих кислот.

Метод прямого амидирования используется обычно для получения незамещенных или арилзамещенных амидов фосфорилированных кислот. Например, аминолиз различных α -замещенных фосфонукусных эфиров осуществлен Н.Д. Бондарчуком с сотрудниками [16].

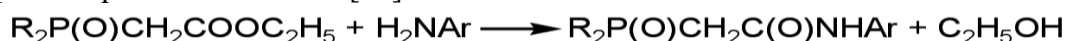
Ими же из этилового эфира дифенилфосфинилмуравьиной кислоты соответствующий амид был получен с хорошим выходом.

Подробное изучение действия избытка первичного ароматического амина на этиловый эфир диэтилфосфонукусной кислоты при высокой температуре провели К. Циелоф, Х. Пауль и Е. Хельгентга [18]. Ими было показано, что с тремя молями амина реакция протекает с образованием ариламмонийной соли фосфоновой кислоты по следующей схеме:



С одним молем амина процесс завершается на стадии образования ариламида диэтилфосфорилукусной кислоты.

Прямой аминолиз проводился для эфиров диалкил- и дифенил)фосфинилкарбоновых кислот с целью поиска биологически активных веществ в ряду фосфинилированных амидов [19].



Первые попытки получения гидразида диэтилфосфорилукусной кислоты были сделаны еще в 1924 году П. Ниленом [1]. В результате проведения реакции этилового эфира диэтилфосфорилукусной кислоты с гидразин-гидратом он получил сложную смесь, разделить которую ему не удалось. На этом основании П. Нилен сделал предположение о возможности омыления сложноэфирных групп у фосфора.

Ими же найдено, что эфиры фосфорилированных карбоновых кислот реагируют также с различными монозамещенными гидразина:

Использование большого избытка гидразин-гидрата в этой реакции приводит к образованию только омыленного продукта.

Важными представителями гидразидов являются гидразид дифенилфосфинилукусной кислоты («фосеназид») (1), разрешенный для клинического применения в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства [15, 16], и гидразид 4-[(диметиламино)фенил]-2-(хлорэтокси)фосфинилукусной кислоты («КАПАХ») (2) – препарат, обладающий ноотропным, антидепрессивным и транквилизирующим действием [9, 14, 17, 18,].

Биологическая активность фосеназида и КАПАХ-а способствовала разработке оптимальных методов их получения. Разработанный метод синтеза фосеназида (1) включает три стадии превращений исходного дифенилхлорфосфина (3).

Наличие заместителей у атома углерода, непосредственно связанного с фосфорильной и карбонильной группами, затрудняет процесс гидразинолиза, а проведение реакции в жестких условиях способствует разрыву связи фосфор-углерод. Так, взаимодействие эфира (25) протекает с образованием гидразида дифенилфосфиновой кислоты (26) и N,N`-ди(фенацетил)гидразина (27) [58].

Процесс гидразинолиза фосфорилированного эфира (28) происходит под действием избытка безводного гидразина при повышенной температуре и не протекает под действием гидразин-гидрата при кипячении спиртовых растворов [59].

На строение продуктов оказывает влияние и природа заместителей у фосфорильного фрагмента. Соединения с алкоксильными заместителями при атоме фосфора (34) в условиях повышенной температуры (120-130°C) и избытка гидразин-гидрата могут взаимодействовать по двум реакционным центрам с образованием высокоплавких внутренних солей (35) [8,60,61].

Полученные гидразиниевые соли (35) трансформированы в гидразиды арилгидроксифосфонилюксусных кислот (36) действием хлороводорода или ацетона [61].

Проведены исследования химических свойств синтезированных гидразидов (36) на примере реакций с этилатом натрия, 1-фенилэтиламин, 3-морфолинопропиламин-1, 2-амино-1-фенил-2-пропанол и аммиаком и получены соответствующие соли (37-39) [61].

На примере гидразида фенилгидроксифосфорилюксусной кислоты (40) и ангидрида трифторуксусной кислоты показано, что реакция ацилирования в условиях нагревания до 50 °C и соотношении исходной смеси (1:2 или 1:3) одновременно протекает по двум реакционным центрам [61].

В работах [5,6] представлен синтез гидразидов фосфорилированных муравьиных кислот реакцией исходных эфиров (43) с гидразин-гидратом в абсолютном спирте или изопропиловом спирте по следующей схеме:

Полученные гидразиды (44) являются неустойчивыми в результате межмолекулярного и внутримолекулярного алкилирования концевой нуклеофильной аминогруппы в гидразидном фрагменте эфирными группами у атома фосфора. Вследствие чего они без предварительной очистки были превращены в новые биологически активные производные – гидразоны (45), семи- и тиосемикарбазиды (46) и их соли (47) [5,6].

В работе [62] показано, что условия синтеза гидразидов фосфорилированных фенилюксусных кислот (48) зависят от размера заместителя у фосфорильного фрагмента. Гидразид диэтилфосфинолюксусной кислоты (48а) получали взаимодействием исходного эфира (49) с избытком гидразин-гидрата в среде этилового спирта при кипячении в течение трех часов с выходом 67%, а гидразид дифенилфосфинолюксусной кислоты (48б) – кипячением в течение пяти часов в среде *n*-амилового спирта с выходом 71%.

Для подтверждения их строения они вводились в реакцию с *meta*-нитробензальдегидом. Гидразоны получали кипячением спиртовых растворов в присутствии каталитических количеств соляной кислоты [30].

С целью синтеза дигидразидов (50) эфиры фосфорилированных дикарбоновых кислот (51) вводились в реакции с избытком гидразин-гидрата в мягких условиях [56,63,64] для предотвращения побочных процессов циклизации и поликонденсации.

Замещенные гидразины тяжело вступают в реакции с эфирами фосфорилированных карбоновых кислот в отличие от незамещенных. Разработан способ получения N-замещенных гидразидов (52) восстановлением гидразонов (53) боргидридом натрия в среде метанола [65].

Дизамещенные гидразиды (56) синтезированы взаимодействием эфиров фосфорилированных кислот (57) с ацилгидразинами при 130-180 °C [54].

Симметричные фосфорилированные диацилгидразины $[R''=CH_2P(O)R_2]$ образуются при взаимодействии эфиров фосфорилированных кислот с гидразин-гидратом при мольном соотношении 2:1 [54].

Химические свойства гидразидов (56) рассмотрены в реакциях с алифатическими и ароматическими альдегидами [54,65-68], кетонами [54, 56,65-68], хлоралем и фосфорилированными аналогами [69].

Впервые показана возможность образования гидразидов фосфорилуксусных кислот с галогенметилциклопропаном (66) [39]. Взаимодействием этилового эфира 3-(1-метил-2,2-дихлорциклопропил)-2-дифенилфосфинилпропановой кислоты (67) с гидразин-гидратом в изопропиловом спирте при 75-80 °C был синтезирован гидразид (68) с выходом 37%.

2-Карбазоил-3-изопропил-2-оксо-1,3,2-оксазапергидрофосфоринан (69) получен взаимодействием соответствующего эфира (70) с гидразин-гидратом при комнатной температуре в течение 18 часов [70].

В работе [41] осуществили синтез гидразида (71) обработкой исходной карбоновой кислоты (72) гидразином с последующим гидрогенолизом в присутствии палладия над активированным углем при комнатной температуре.

Для получения вещества с ярко-выраженными антиоксидантными свойствами осуществлен синтез гидразида с фенольным заместителем в метиленовом фрагменте с выходом 80% при 125-130°C в течение 3-х часов [71].

В продолжение синтеза биологически активных соединений C- и N – бензилированием производных фосфорилуксусных кислот с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетатом получены полифункциональные ингибиторы радикально-цепных окислительных процессов [71]:

В работе [43] проведен синтез ингибиторов триоза-фосфат изомеразы:

Имеется патент [73], в котором представлено описание получения гидразида диэтоксифосфорилмуравьиной кислоты как промежуточного продукта для синтеза натриевых солей гидразидов фосфорилмуравьиных кислот. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 8 часов с выходом сырого продукта (84) 99%.

Другим направлением синтеза азот- и азотсеросодержащих производных кислот фосфора является использование гидразидов фосфорилированных уксусных кислот в реакции Хорнера-Эммонса. В конечной стадии этого процесса замещенный гидразид подвергается циклизации с образованием гетероциклов. Так, взаимодействием гидразида диэтоксифосфорилуксусной кислоты (86) с альдегидами и алкоксииминами были синтезированы 1,2,4 – триазолы [74].

На ход реакции оказывает влияние порядок прибавления реагентов. Если на первой стадии реакции фосфорилированный гидразид (86) смешать с альдегидом (89), то реакция сводится только к образованию гидразона [74].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на приборах «TeslaBS – 567A» (рабочая частота 100 МГц) и «Bruker AVANCE 400WB» (рабочая частота 400.13 и 100.61 МГц). Химические сдвиги указаны относительно ТМС, используя сигналы остаточных протонов и ядра углерода дейтерированного растворителя. Спектры ЯМР ^{31}P регистрировали на приборе Bruker MSL-400 с рабочей частотой 162 МГц, внешний стандарт – 85%-ная H_3PO_4 .

Использовались коммерческие и фенилдихлор- и дифенилхлорфосфины, метил- и этилхлорформиаты, триметил- и триэтилортоформиаты, гидразин-гидрат, гидроксид калия, бензол, диэтиловый эфир, ацетон, четыреххлористый углерод, гексан, этанол, диоксан, изооктан, толуол, CDCl_3 , DMSO-d_6 .

Все используемые растворители очищались и абсолютировались по стандартным методикам [82]. Реакции проводились в токе инертного газа

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Н.Д. Бондарчук, В.В. Малованик, Г.И. Дергач, ЖОХ, 1970. 40,1210.
2. А.Н. Пудовик, М.А. Пудовик, Н.П. Аношина, Л.С. Андреева, ЖОХ. 1969.39.1719.
3. Н. Мельников, Я.А. Мандельбаум, В.И. Ломакина, ОХ, 1959. 29,3988.
4. J. Fable, R. Pastze, F. Korte, Ber., 1964. 97,2544.
5. R.W. Balsiger, D.G. Jones, J. A. Mantgomer, J. Org. Chem., 1959. 24,434.
6. В.В. Алексеев, Я.С. Малиновский, ЖОХ, 1966. 30.2965.
7. А.Н. Пудовик, А.В. Кузнецов, Жох, 1955. 25.1369.
8. R.V. Fox, D.L. Venezka, J. Am/ Chem, Sjs., 1956. 78, 1961.
9. К.А. Петров, А.А. Неймышева, ЖОХ, 1959. 29,1819.
10. R.L. Mc Connell, H.W. Coover, Патент США, 2875232.1959 .С.А.53,112336 .1959.
11. В.Е. Шишкин, С.И. Елфимова, Б.И.Но, ЖОХ, 1974. 44,526.
12. N. Kreutzkamp, H. Schindler, Arch. Parmazie, 1962. 295,28.
13. Позняк Р.П, Разумов А.И. ЖОХ. 1967 Т.37 Вып.2. С.424-426.
14. Семина И.И, Сырнева Л.П., Тарасова Р.И., Занконникова И.В., Москва В.В Хим.-фарм. журн. 1991 Т25 №5 С.45-48.
15. Хайрутдинова Э.И., Тарасова Р.И, Москва В.В., Занконникова И. В. Рожанец В.В., Мухамедиева Р.Р., Байчурина А.З. Пат №2051921 (1992) Россия. Б.И. 1996 №1
16. Кормачев, В.В. Алкилирование фосфорсодержащих СН-кислот гемдихлоримклопопилметилгалогенидами / В.В. Кормачев, О.А. Колямшин, Ю.Н. Митрасов/ Журнал общей химии. — 1992. —Т 62 - №10 - 2391-2392.
17. Шипов, А.Е. Реакции 2-алкокси-3-алкил-1,3,2-оксазафосфинатов с алкилхлороформиатами А.Е. Шипов, Г.К_Генкина, П.В. Петровкий. К.А. Луценко, Т.А. Мاستрюкова// Русская химическая бюллетень - 2008.-Т 57— №1 -С 197-203.
18. Phosponoformic acid hydrazid compounds, their production and their medicinal use: patent 4.308.263 / H. Oediger, F. Lieb, G. Streissele; Application number: 161.542. Data: 29.12.1981.
19. Fuqiang, Liu Diethoxyphosphinyl acetic acid hydrazide: a uniquely versatile reagent for preparation of fused [5,5], [5,6], and [5,7]-3-[(Et)-2-phospenyl]-1,2,4-triazoles / Fuqiang Liu, D.C. Palmer, K. I. Sorg // Tet. Lett- 2004. – Vol. 45. – P. 1877-1880.
20. Занконникова, И.В. Фармакология и токсикология / И.В. Занконникова, А. В. Вальдман, М.М. Козловская // 1980. -Т.43 -С.334-336.
21. Colle, K.S / Karla S. Colle , Edward S. Lewis //J Org. Chem. - 1978 —vol 41—P.571-574.

22. Глорнозова, Т.А. // Т.А. Глорнозова, Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, В.В. Поройков. // Химико-фармацевтический журнал. - 1998 -Т32№12.-С. 32.39
23. Володькин, А.А // А.А. Володькин, В. В. Ершов // Успехи химии.1988 -Т.57 -С.595-624.
24. Володькин, А.А. // А.А. Володькин, В.В. Ершов, Г.Д. Остапец-Свешникова // Известия А.Н. СССР Сер Хим. - 1969 -С.647-654.
25. Бахтиярова, Ю.В / В.В. Андрияшин, М.П. Шудаева, О.К. Поздеев, В.И. Галкин, Г.К. Зиятдинова, С.Н. Егорова, И.В. Галкина, Патент RU02495879, СО7Е 9/54 А61К 31/66, А61Р 31/00, 2012, 12 с
26. Поройков, В.В., Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ. виртуальная хемогеномика / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глорнозова и др. // Вестник Во-ГИС. — 2009 — № 1(13) —С 137-143.
27. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд.-М; Мир, 1976 — 541 с.